Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Review Open Access

Tumorile stromale gastrointestinale apendiculare

Corina Șcerbatiuc-Condur[1,2], M. Cernat[2]., V. Gheorghița[1], I. Mișin[1, 3]
[1]Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, [2]IMSP Institutul Oncologic, [3]IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

Abstract. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are rare tumors of the digestive tract. Appendiceal GISTs are very rare, accounting for around 0.1% of the total number of cases. The central elements in the pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors are represented by KIT (proto-oncogene) and PDGFRA (platelet derived growth factor receptor) mutations. The tumor can develop in any portion of the vermiform appendix. GISTs are associated with a wide variety of symptoms and complaints. A large part of these tumors is detected during necropsies. Tumors that are smaller than 2 cm usually do not have symptoms and are detected incidentally following exploratory interventions, endoscopic or imaging investigations. About 95% of GISTs stain strongly for CD117 antigen. DOG – 1 is a highly sensitive marker for the diagnosis of GIST and has a higher degree of specificity than CD117, but is not pathognomonic. The standard treatment for GISTs is surgical resection with microscopically negative resection margins.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumors, appendix, tumor

Introducere. Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) sunt tumori rare ale tractului digestiv, în același timp fiind cele mai comune neoplasme de origine mezenchimală de la acest nivel, constituind după datele disponibile din literatura de specialitate cca 0.2% dintre cancere [1, 2, 3]. Actualmente GIST sunt definite drept tumori mezenchimale primare, care pot prezenta celule fusiforme, epiteliale sau pot avea o morfologie pleomorfă [1, 4]. Tumorile stromale gastrointestinale se dezvoltă cel mai frecvent la nivelul stomacului (50-60%) și intestinului subțire (30-35%). Pot fi depistate și la nivelul colonului și esofagului, dar cu o rată evident mai mică (5-10%). GIST-urile apendiculare sunt foarte rare, constituind în jur de 0.1% din numărul total de cazuri [3, 4]. Actualmente nu există un număr cert de cazuri raportate în literatura de profil.

În acest studiu au fost identificate 23 de cazuri de GIST apendicular [1, 3, 5-20] (tabel 1), care prezintă toate datele clinice necesare pentru analiza și care sunt descrise complex. În analiza publicată recent de către Emile SH et al. (2023) au fost raportate 40 de cazuri de GIST apendiculare [21], iar în cea publicată de Hus et al. (2022) sunt raportate 27 de cazuri [22]. Acest tip de tumori sunt diagnosticate foarte rar la copii sau adulții tineri – circa 1.4% dintre pacienții diagnosticați cu GIST și, de regulă,

Corresponding author: Șcerbatiuc-Condur Corina
email: corina.scerbatiuc@usmf.md
Received: January 20, 2024; **Accepted**: March 2, 2024; **Published** March 31, 2024
Citation: Șcerbatiuc-Condur Corina, Cernat M., Gheorghiță V., Mișin I.: Tumorile stromale gastrointestinale apendiculare. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2024; 20 (1): 16 - 23. [Article in Romanian]. DOI: 10.7438/JSURG.2024.01.03
Copyright: 2024©: Șcerbatiuc-Condur Corina et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

preponderent în decada a șasea de viață [23]. Este necesar de menționat faptul că există și forme extraintestinale de GIST – eGIST, fiind raportat un astfel de caz la nivelul mezoapendixului [23].

Tabel 1. Tumori stromale apendice vermiform descrise în literatura de specialitate

Nr. d/o	Autor/an	Vârstă	Sex	Localizare	Dimensiuni (мм)	Diagnostic preoperator	Tratament
#1	Miettinen M. et al. (2001)[4]	64	M	apex	14	incidental	-
#2	Miettinen M. et al. (2001)[4]	56	M	bază	12	AA	apendicectomie
#3	Miettinen M. et al. (2001)[4]	59	M	porțiune medie	9x5	GIST gastric	apendicectomie
#4	Miettinen M. et al. (2001)[4]	72	M	bază	13	AA	apendicectomie
#5	Yap WM. et al. (2005)[5]	66	F	porțiune medie	2.5	AA	apendicectomie
#6	Kim KJ. et al. (2007)[6]	56	M	porțiune medie		Hematochezie	hemicolectomie dreaptă
#7	Rahimi K. et al. (2008)[7]	65	F	NR	11	Formațiuni intraabdominale	hemicolectomie dreaptă și chimioterapie
#8	Agaimy A. et al. (2008)[8]	86	F	NR	5	NR	
#9	Agaimy A. et al. (2008)[9]	78	F	bază	5	AA	apendicectomie
#10	Agaimy A. et al. (2008)[9]	72	M	apex	25	incidental	-
#11	Elazary R. et al. (2010)[10]	57	M	apex		Abces periapendicular	drenare cu ulterioară excizie în bloc a tumorii
#12	Chung JC. et al. (2012)[11]	67	M	porțiune medie		NR	
#13	Bouassida M. et al. (2013)[12]	75	M	porțiune medie	20	AA	apendicectomie
#14	Vassos N. et al. (2013)[13]	48	M	NR	30	laparatomie exploratorie	apendicectomie
#15	Tran S. et al. (2014)[14]	7	M	La 3 cm de la bază	5x3x2	AA	apendicectomie
#16	Back J. et al. (2015)[15]	88	F	apex	5	Diverticuloză	hemicolectomie dreaptă
#17	Chun JM. et al. (2016)[16]	68	M	La 1 cm de la bază	3x2.5x2.5	AA sau Diverticul Meckel	apendicectomie
#18	Kaneko M. et al. (2017)[17]	67	M	apex	220x180x100	GIST	tratament conservativ, urmat de excizie laparoscopică
#19	Mourra N. et al. (2020)[18]	61	M	baza	10	AA	apendicectomie
#20	Zeelie R. et al. (2021)[19]	82	M	apex	6	Adenocarcinom cecal	hemicolectomie dreaptă
#21	Nomenjanahary L. et al. (2021)[3]	48	M	NR	50x40x30	AA	apendicectomie
#22	Elnassasra A. et al. (2022)[1]	75	M	apex	10	AA	apendicectomie
#23	Kim JS. et al. (2022)[20]	84	F	apex	8	Formațiune colon	-

NR – nu este raportat; AA – apendicita acută; GIST – tumoare stromală gastroinstinală;

Etiologie. Elementele centrale în patogenia tumorilor gastrointestinale stromale sunt reprezentate de mutațiile la nivelul KIT (proto-oncogenă) și PDGFRA (platelet derived growth factor receptor alfa). Acest fapt este unul de importanță majoră, având în vedere disponibilitatea terapiei target. Mutațiile KIT sunt identificate la nivelul a 4 exoni. Cel mai frecvent este implicat exonul 11, urmat de exonul 9 și de porțiunea intracelulară a protein-kinazei exonului 13 și 17. Mutațiile localizate în exonul 11 sunt deleții, mutații punctiforme (cu afectarea a câtiva codoni) și duplicații (cel mai frecvent în regiunea 3). Mutațiile de la nivelul exonului 9 tind a fi mai frecvent dublicații a codonilor 502 și 503. Nivelul de apariție a mutației determină agresivitatea tumorii, iar delețiile s-au dovedit a fi mai agresive în cazul GIST gastrice, ceea ce nu este valabil pentru GIST a intestinului subțire.

În circa 10% din cazuri de GIST nu sunt determinate mutații KIT, în acest caz înregistrându-se modificări la nivelul PDGFRA. Mutațiile PDGFRA de regulă sunt stabilite în cazul GIST gastrice, mai frecvent la nivelul exonului 18, ceea ce duce la rezistență la *Imatinib mesilat.* Majoritatea acestor tipuri de mutații genice sunt somatice, doar la nivelul celulelor tumorale, dar sunt înregistrate cazuri de mutații KIT și PDGFRA constituționale, în cazurile de sindrom GIST familial [24]. Importanța și pronosticul mutațiilor în exonul 11 al KIT sunt extensiv discutate în literatura de specialitate. Există studii care pledează pentru frecvența înaltă a acestui tip de mutație la GIST benigne, microscopice [25,

26]. Situsul este necesar de a fi luat în considerare și din punct de vedere al pronosticului, fiind demonstrat că delețiile codonilor 557-558 KIT sunt asociate cu risc metastatic și pronostic nefavorabil la pacienții cu tumori rezecabile [27, 28].

Generalități. Conform datelor publicate de către Mourra N. et al. (2020), cel mai frecvent afectați sunt persoanele de vârstă medie [18]. Conform studiului efectuat asupra tuturor cazurilor de GIST apendiculare raportate, vârsta medie a pacienților constituie 65.2 ani, vârsta minimă fiind a unui pacient pediatric (7 ani) [14], iar cel mai în vârstă pacient raportat este de 88 ani [15]. În datele oferite de Hu S. (2022), vârsta medie a pacienților cu GIST apendicular este de 68 ani (de la 38 la 82 ani) [22].

Nu este determinată o predominare certă în dependență de sex, în literatura de profil fiind indicată incidență mai mare la pacienții de sex masculin [3, 17, 18], ceea ce contravine afirmației lui Hu S. (2022), care indica prevalența feminină [22]. Conform datelor disponibile, 73.9% (n=17) dintre pacienții raportați au fost bărbați [1, 3, 4, 6, 9-14, 16-19].

Tumoarea se poate dezvolta în orice porțiune a apendicelui vermiform [18]. Conform datelor disponibile, localizarea GIST apendiculare a fost repartizată în felul următor: apex – 8 cazuri [1, 4, 8, 9,10, 15, 17, 19, 20], porțiunea medie – 6 cazuri [5-6, 11, 12, 14] și bază – 5 cazuri [4, 9, 16, 18].

Tablou clinic și diagnostic. GIST sunt asociate cu o varietate mare de simptome și acuze. O mare parte din aceste tumori sunt detectate în cadrul necropsiilor. Formațiunile tumorale care sunt mai mici de 2 cm, de regulă, nu prezintă simptome și sunt depistate incidental în urma intervențiilor exploratorii, investigațiilor endoscopice sau imagistice [29]. În studiul publicat de către Nilsson B. et al. (2005) dimensiunile medii ale GIST simptomatice au constituit 8.9cm, a tumorilor depistate incidental – 2.7cm și ale celor descoperite în timpul necropsiilor – 3.4cm [30]. Hu S. (2022) indică că 85.1% din GIST apendiculare au fost depistate incidental [22]. În general, pacienții suspectați cu GIST prezintă diverse simptome și acuze: fatigabilitate, anemie, hemoragii gastrointestinale, dureri abdominale. Unii pacienți se vor prezenta cu date de abdomen acut, din contul tumorii erupte, obstrucțiilor gastrointestinale sau simptomelor asociate apendicitei acute [31].

Acest tip de tumori, în special cele cu localizare apendiculară, nu prezintă caracteristici clinice patognomonice, care ar prevedea suspectarea diagnosticului. Cel mai frecvent pacienții prezintă simptome asemănătoare apendicitei acute, fapt care poate fi argumentat prin inflamația secundară condiționată de obstrucția lumenului apendicular [4, 5, 9, 18]. Din cele 23 de cazuri raportate în literatura de specialitate – în 43.47% cazuri (n=10) diagnosticul de apendicită acută a fost stabilit preoperator [1, 3, 4, 5, 9, 12, 14, 16, 18].

Este confirmată legitatea asocierii GIST apendiculare cu alte tipuri de malignitate, astfel au fost raportate cazuri de prezență concomitentă a GIST gastric [4] și 3 cazuri de carcinoame [4, 9].

Nu sunt detectați markeri hematologici specifici care ar fi specifici utili pentru diagnosticul preoperator [31]. În general, tomografia computerizată (TC) și imagistica prin rezonanță magnetică sunt investigațiile de primă intenție pentru cercetarea localizării și gradului de extindere a tumorii [31, 32].

Grupul tumorilor GIST de dimensiuni mici (până la 1 cm) au fost denumite în literatura de profil micro–GIST, fapt ce este valabil pentru tumorile apendiculare [33]. Din acest motiv se estimează o incidență mult mai mare a GIST, multe dintre ele fiind

nediagnosticate. Conform afirmației lui Joensuu H. et al. (2012), circa o treime din populație de vârstă medie, care este supusă unui studiu minuțios morfopatologic, a prezentat un micro–GIST [3]. Curios este faptul că aceste tumori deja prezentau mutații KIT sau PDGFRA, ceea ce sugerează că mai sunt necesare modificări adiționale pentru progresarea și manifestarea clinică a acestui tip de tumori.

În cazul unei tumori de dimensiuni mici stabilirea diagnosticului cu utilizarea TC sau IRM este mai complicat, inclusiv din motivul structurii anatomice specifice, iar investigațiile endoscopice nu sunt relevante în acest context. Puncția-aspirația tumorii (*engl. fine needle aspiration* - *FNA*) ghidată ecografic sau prin TC poate fi utilă în unele cazuri de GIST [32].

Diagnostic microscopic. Morfologia microscopică este diferită. Varianta cu tipuri de celule fusiforme este cea mai comună, conform datelor din literatură fiind întâlnită în circa 70% cazuri. Însă tumorile GIST au un profil imunohistochimic al expresiei proteice caracteristic [33]. Aproximativ 95% dintre GIST au o colorație intensă pentru antigenul CD117, care este un epitop al receptorului tirozin-kinazei al KIT, și pentru DOG – 1, o proteină a canalului de clorură [34-36]. Anterior expresia CD117 era definitorie pentru stabilirea diagnosticului de GIST, dar a fost demonstrat că în 4-10% dintre cazuri această expresie nu este stabilită [37, 38]. Din acest motiv, este necesară utilizarea complimentară a markerului PKC-θ , care este o protein-kinază subtip C, care joacă un rol major în activarea T-limfocitelor, în transducerea semnalelor în mușchii scheletici și în diferențierea neuronală [39]. Expresia acestor markeri se manifestă în 72-100% cazuri [40], deși unii autori nu recomandă această examinare drept un marker de rutină [33]. DOG–1 este un marker înalt senzitiv pentru diagnosticul GIST și are un grad de specificitate mai înalt decât CD117, dar nu este patognomonic [41]. Din acest motiv DOG–1 a fost utilizat în doar 6 cazuri dintre cele 23 raportate [1, 3, 6, 18-20]. Rata pozitivității CD34 este de circa 50-80%. În studiile menționate au fost depistate 13 cazuri de expresie pozitivă a markerului CD34 [1, 3-5, 7, 9,10, 12-14, 19], iar a CD117 – în 17 cazuri [1, 3, 5-7, 9-20].

Desmina sau proteina S100 exprimă reacție pozitivă mult mai rar în GIST [32]. Unul dintre cei mai importanți factori de pronostic și recurență este rata mitotică, dar este un criteriu subiectiv din mai multe motive: factorul uman, dimensiunea câmpului microscopului și lipsa standardizării. În combinație cu alte caracteristici se realizează stratificarea riscului. Categoria cu gradul cel mai avansat de risc este grupul pacienților cu tumoare mai mare de 5 cm și cu mai mult de 5 mitoze în 50 câmpuri de înaltă rezoluție (*engl. high power fields – HPF*) [33]. În datele disponibile au fost raportate doar 2 cazuri unde acest fapt a fost demonstrat [10, 16].

Tratamentul standard pentru GIST este rezecția chirurgicală cu margini de rezecție negative microscopic [32, 42]. Conform datelor lui Hu S.et al. (2022), din cei 27 de pacienți diagnosticați cu GIST apendicular, 21 au fost supuși apendicectomiei, iar 6 – hemicolectomiei drepte [22].

Riscul recurenței în lipsa tratamentului adjuvant variază între 0 și 90% [43]. Pacienții cu risc înalt de recurență sunt supuși tratamentului cu imatinib, care este un inhibitor al tirozin- kinazei. La acest grup de pacienți este recomandabil cel puțin 3 ani de tratament adjuvant [41]. Conform datelor din literatură cu referire la GIST apendiculare, în 11 cazuri a fost efectuată apendicectomie [1, 3, 4, 9, 12, 13, 14, 16, 8], iar în 4 cazuri hemicolectomie dreaptă [6, 7, 15, 19].

Concluzie. GIST apendiculare sunt tumori rare, care de regulă nu prezintă semne clinice patognomonice și sunt diagnosticate incidental. În prezent, în literatura de specialitate a fost descris un număr limitat de cazuri, ceea ce nu permite o imagine standardizată a etapelor de diagnostic și tratament. Diagnosticul imagistic este limitat la CT și IRM din motivul dimensiunilor mici, care însă, în majoritatea cazurilor, nu sunt suficiente pentru a stabili diagnosticul cu certitudine. Pentru a determina diagnosticul este necesar examen imunohistochimic cu expresia markerilor caracteristici, cu grad diferit de specificitate: CD117, CD34, DOG-1. Tratamentul aplicat, în cazurile raportate, cu tablou clinic manifest, a fost limitat la rezolvarea diagnosticului de apendicită acută. Standardul de tratament este rezecția chirurgicală cu margini de rezecție R0.

Declarația de conflict de interese. Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol.

Bibliografie:

1. Elnassasra A, Hershkovitz Y, Zager Y, Lavy R. Gastrointestinal stromal tumor of the appendix. Isr Med Assoc J. 2022;24(10):677-678.
2. Nezha, T., Asmaa, N., Zineb, B., Nadia, B., Hassan, J., Souha, S. and Abdelatif, B. (2017) Gastrointestinal Stromal Tumors "GIST": Status and News Through Our Experience on 54 Cases and Review of Literature. The Pan African Medical Journal, 27, 165.
3. Nomenjanahary L, Raivoherivony ZI, Tongavelona A, Soa RN. Appendicular abscess revealing gastrointestinal stromal tumor of the appendix. Open J Pathology. 2021; 11:115-119.
4. Miettinen M, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors in the appendix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of four cases. Am J Surg Pathol. 2001;25(11):1433-7.
5. Yap WM, Tan HW, Goh SG, Chuah KL. Appendiceal gastrointestinal stromal tumor. Am J Surg Pathol. 2005;29(11):1545-7.
6. Kim KJ, Moon W, Park MI, Park SJ, Lee SH, Chun BK. Gastrointestinal stromal tumor of appendix incidentally diagnosed by appendiceal hemorrhage. World J Gastroenterol. 2007;13(23):3265-7.
7. Rahimi K, Gologan A, Haliotis T, Lamoureux E, Chetty R. Gastrointestinal stromal tumor with autonomic nerve differentiation and coexistent mantle cell lymphoma involving the appendix. Int J Clin Exp Pathol. 2008;2(6):608-13
8. Agaimy A, Wünsch PH, Dirnhofer S, Bihl MP, Terracciano LM, Tornillo L. Microscopic gastrointestinal stromal tumors in esophageal and intestinal surgical resection specimens: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 19 lesions. Am J Surg Pathol. 2008;32(6):867-73.
9. Agaimy A, Pelz AF, Wieacker P, Roessner A, Wünsch PH, Schneider-Stock R. Gastrointestinal stromal tumors of the vermiform appendix: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 2 cases with literature review. Hum Pathol. 2008;39(8):1252-7
10. Elazary R, Schlager A, Khalaileh A, Appelbaum L, Bala M, Abu-Gazala M, Khatib A, Neuman T, Rivkind AI, Almogy G. Malignant appendiceal GIST: case report and review of the literature. J Gastrointest Cancer. 2010;41(1):9-12
11. Chung JC, Song OP. Gastrointestinal stromal tumor of the appendix. Turk J Gastroenterol. 2012;23(3):303-4.

12. Bouassida M, Chtourou MF, Chalbi E, Chebbi F, Hamzaoui L, Sassi S, Charfi L, Mighri MM, Touinsi H, Sassi A. Appendiceal GIST: report of an exceptional case and review of the literature. Pan Afr Med J. 2013; 15:85
13. Vassos N, Agaimy A, Günther K, Hohenberger W, Schneider-Stock R, Croner RS. A novel complex KIT mutation in a gastrointestinal stromal tumor of the vermiform appendix. Hum Pathol. 2013;44(4):651-5
14. Tran S, Dingeldein M, Mengshol SC, Kay S, Chin AC. Incidental GIST after appendectomy in a pediatric patient: a first instance and review of pediatric patients with CD117 confirmed GISTs. Pediatr Surg Int. 2014;30(4):457-66
15. Back J, Jeanty J and Landas S: Gastrointestinal stromal tumor of the appendix: Case report and review of the literature. Hum Pathol Case Rep 2: 94-98, 2015.
16. Chun JM, Lim KH. Gastrointestinal stromal tumor of the vermiform appendix mimicking Meckel's diverticulum: Case report with literature review. Int J Surg Case Rep. 2016; 21:20-2
17. Kaneko M, Kawai K, Murono K, Nishikawa T, Sasaki K, Otani K, Yasuda K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Ishihara S, Hayashi A, Shinozaki-Ushiku A, Fukayama M, Watanabe T. Giant gastrointestinal stromal tumor of the vermiform appendix: A case report. Mol Clin Oncol. 2017;7(3):399-403
18. Mourra N, Matalka I, Arrive L. Incidental finding of gastrointestinal stromal tumor in the appendix. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2020;28(3): e31-e32.
19. Zeelie R, Kozman M, Gomes D. Synchronous gastrointestinal stromal tumour of appendix in pathological specimen of caecal adenocarcinoma. ANZ J Surg. 2021;91(10): E656-E658.
20. Kim JS, Jhala A, Stashek KM, Tondon R. Primary appendiceal gastrointestinal stromal tumor. AJSP: Revkimiews & Reports. 2022;*27*(1):5-8
21. Emile SH, Horesh N, Garoufalia Z, Gefen R, Zhou P, Strassmann V, Wexner SD. A national cancer database analysis of the clinicopathologic characteristics and outcomes of appendiceal malignant mesenchymal tumors. Eur J Surg Oncol. 2023 Nov;49(11):106990.
22. Hu S, Alpert L, Cates JMM, Gonzalez RS; Rare GIST Risk Stratification Group. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) arising in uncommon locations: clinicopathologic features and risk assessment of esophageal, colonic, and appendiceal GISTs. Mod Pathol. 2022 Apr;35(4):554-563.
23. Li W, Cui Y, Ren G, Wang J, Wu X. Extragastrointestinal stromal tumor of the mesoappendix: CT findings and a review of the literature. World J Surg Oncol. 2012; 10:211.
24. Lasota J, Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Semin Diagn Pathol. 2006;23(2):91-102.
25. Corless CL, McGreevey L, Haley A, Town A, Heinrich MC. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. Am J Pathol 2002; 160:1567-72
26. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. Hum Pathol 2006; 37:1527-35
27. Wardelmann E, Losen I, Hans V, et al. Deletion of Trp-557 and Lys558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal

stromal tumors. Int J Cancer 2003; 106:887-95
28. Martin J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). J Clin Oncol 2005; 23:6190-8
29. van der Zwan SM, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. Cancer. 2005 1;104(9):1781-8.
30. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. Cancer. 2005 15;103(4):821-9
31. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, Pisters PW, Raut CP, Riedel RF, Schuetze S, Sundar HM, Trent JC, Wayne JD. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors.
32. Zhang B, Zheng GL, Zhu HT, Zhao Y, Zheng ZC. Clinicopathological characteristics and prognosis of primary appendiceal stromal tumors. World J Surg Oncol. 2018;16(1):225.
33. Joensuu H, DeMatteo RP. The management of gastrointestinal stromal tumors: a model for targeted and multidisciplinary therapy of malignancy. Annu Rev Med. 2012; 63:247-58.
34. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. Am J Surg Pathol. 2009;33(9):1401-8.
35. Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M, Taniere P, Seddon B, Toffolatti L, Sartor C, Hogendoorn PC, Sciot R, Van Glabbeke M, Verweij J, Blay JY, Hohenberger P, Flanagan A, Dei Tos AP. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. Histopathology. 2010;57(2):259-70.
36. Ríos-Moreno MJ, Jaramillo S, Pereira Gallardo S, Vallejo A, Mora M, García-Escudero A, Amérigo J, González-Cámpora R. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKCθ expression. Is there any advantage in using several markers? Pathol Res Pract. 2012 Feb 15;208(2):74-81
37. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, Fletcher JA, Fletcher CD. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. Am J Surg Pathol. 2004;28(7):889-94
38. Liegl-Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors. Virchows Arch. 2010 ;456(2):111-27
39. Baier G, Telford D, Giampa L, Coggeshall KM, Baier-Bitterlich G, Isakov N, Altman A. Molecular cloning and characterization of PKC theta, a novel member of the protein kinase C (PKC) gene family expressed predominantly in hematopoietic cells. J Biol Chem. 1993;268(7):4997-5004.
40. Kang GH, Srivastava A, Kim YE, Park HJ, Park CK, Sohn TS, Kim S, Kang DY, Kim KM. DOG1 and PKC-θ are useful in the diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumors. Mod Pathol. 2011 ;24(6):866-75.
41. Espinosa I, Lee CH, Kim MK, Rouse BT, Subramanian S, Montgomery K, Varma S, Corless CL, Heinrich MC, Smith KS, Wang Z, Rubin B, Nielsen TO, Seitz RS, Ross DT, West RB, Cleary ML, van de

Rijn M. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. Am J Surg Pathol. 2008;32(2):210-8

42. Brinch CM, Aggerholm-Pedersen N, Hogdall E, Krarup-Hansen A. Medical oncological treatment for patients with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) - A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2022; 172:103650

43. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol. 2006;23(2):70-83